

Rec'd PCT/PTO 10 MAR 2005



10/527311 #2

T / IB 03 / 045 157  
16 OCT 2003

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION REC'D 24 OCT 2003

WIPO PCT

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 07 OCT. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

Best Available Copy



INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>15 OCT 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS B</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0212827</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>15 OCT. 2002</b>		<input checked="" type="checkbox"/> <b>NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>  NONY & ASSOCIÉS 3 rue de Penthièvre 75008 PARIS	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) OA02308/S.863/BR73372/CR/PLC			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date <input type="text"/>
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date <input type="text"/>
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date <input type="text"/>
Demande de brevet initiale		N°	Date <input type="text"/>
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation d'au moins une amide ou un ester de sucre d'acide gras pour prévenir et/ou traiter les peaux sèches oligoséborrhéiques			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		L'OREAL	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme à Conseil d'Administration	
N° SIREN		6 3 2 0 1 2 1 0 0	
Code APE-NAF			
Adresse		14 rue Royale	
Rue			
Code postal et ville		75008 PARIS	
Pays			
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

<b>REMISE DES PIÈCES</b> <b>DATE</b> 15 OCT 2002 <b>LIEU</b> 75 INPI PARIS B <b>N° D'ENREGISTREMENT</b> 0212827 <b>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI</b>		<b>Réservé à l'INPI</b>		<b>DB 540 VI /260899</b>	
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>			OA02308/S.863/BR73372/CR/PLC		
<b>6 MANDATAIRE</b>					
Nom					
Prénom					
Cabinet ou Société			NONY & ASSOCIES		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel					
Adresse	Rue	3 rue de Penthièvre			
	Code postal et ville	75008	PARIS		
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.43.12.84.60			
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.43.12.84.70			
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		nony@nony.fr			
<b>7 INVENTEUR (S)</b>					
Les inventeurs sont les demandeurs			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée		
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>			Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé			<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Paiement échelonné de la redevance			Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>			Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes					
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Pascale LE COUPANEC N° 98-0402			<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> 		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne l'utilisation d'au moins une amide ou un mono- ou poly-ester de sucre d'acide gras pour la préparation d'une composition thérapeutique ou cosmétique destinée à prévenir et/ou traiter la sécheresse cutanée et notamment à traiter une peau sèche oligo-séborrhéique.

5 Le sébum est le produit naturel de la glande sébacée qui constitue une annexe de l'unité pilosébacée. Conjointement à la sueur, produite par les glandes eccrines ou apocrines, il constitue un hydratant naturel de l'épiderme et permet d'en accroître la souplesse et la résistance.

10 De plus, il constitue la voie d'excrétion naturelle de la vitamine E endogène, puissant anti-oxydant qui contribue à la protection de couches superficielles de l'épiderme contre les agressions, en particulier UV induites.

Le sébum est composé pour l'essentiel d'un mélange plus ou moins complexe de lipides. Classiquement, la glande sébacée produit du squalène, des triglycérides, des cires aliphatiques, des cires de cholestérol et, éventuellement du cholestérol libre. C'est, 15 l'action des lipases bactériennes qui convertit une part variable des triglycérides formés en acides gras libres.

La cellule compétente de la glande sébacée pour l'expression du sébum est le sébocyte. En fait, la production de sébum est associée à un programme de différenciation terminale de cette cellule. Durant cette différenciation, l'activité métabolique du sébocyte 20 est essentiellement axée sur la biosynthèse des lipides et plus précisément sur la néo-synthèse d'acides gras.

Généralement, une peau sèche et notamment oligo-séborrhéique est caractérisée par une sécrétion et une excrétion insuffisantes de sébum. Classiquement, un 25 taux de sébum inférieur à 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , mesuré au niveau de la zone T du visage, par la méthode décrite dans FR 2 368 708, peut être considéré comme caractéristique d'une peau sèche.

Une peau sèche peut être due à une insuffisance endogène de production sébacée. Un tel exemple de peau sèche, ou le devenant est observé au cours du vieillissement cutané. Par ailleurs, l'insuffisance de production de sébum peut être induite, 30 en particulier par certains traitements pharmaceutiques comme ceux impliquant des corticoïdes.

Une peau sèche est souvent associée à un défaut de desquamation, un teint

terne et/ou un grain de peau atone. Des manifestations micro-inflammatoires de type dermites par exemple, peuvent apparaître fréquemment sur ce type de peau. De même, un scalp sec est souvent associé à des cheveux ternes et atones.

En conséquence, un composé permettant de stimuler la production des lipides constituant le sébum par les cellules de la glande sébacée, serait d'un intérêt certain pour le traitement des désordres liés à une peau sèche oligo-séborrhéique.

Certaines hormones ou pré-hormones stéroïdiennes de type DHEA sont déjà connues pour manifester un effet d'activation de la fonction sébacée. Elles sont notamment déjà proposées à titre de renormalisateur de cette fonction sébacée lorsqu'elle est altérée par l'âge.

Toutefois l'utilisation de la DHEA, comme tous les dérivés susceptibles de conduire métaboliquement à une hormone sexuelle, soulève des problèmes annexes de type sécurité d'utilisation. En effet, on ne peut exclure des effets secondaires liés à l'usage de ce type d'hormone comme une masculinisation chez la femme, des dommages hépatiques et une augmentation des risques de cancer de la prostate pour l'homme ou du sein pour la femme.

La présente invention a précisément pour objectif de proposer des composés susceptibles de remplacer avantageusement les activateurs de la fonction sébacée jusqu'ici utilisés.

En conséquence, la présente invention concerne, selon un premier aspect, l'utilisation d'au moins une amide ou un mono- ou poly-ester de sucre d'acide gras pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à prévenir et/ou traiter la sécheresse cutanée.

La présente invention a également pour objet, selon un autre de ses aspects, l'utilisation d'au moins une amide ou un mono- ou poly-ester de sucre d'acide gras pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à traiter les peaux sèches oligoséborrhéiques.

La présente invention a encore pour objet, selon un autre de ses aspects, l'utilisation d'au moins une amide ou un mono- ou poly-ester de sucre d'acide gras pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à stimuler la sébogénèse.

D'une manière inattendue, les inventeurs ont mis en évidence que des amides,

mono-esters, et poly-esters de sucre d'acide gras manifestaient une activité significative vis-à-vis de l'oligoséborrhée. Les amides et esters de sucre et d'acide gras considérés selon l'invention stimulent, semble-t-il, la sébogénèse.

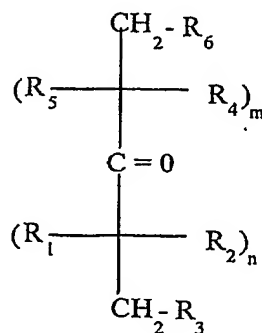
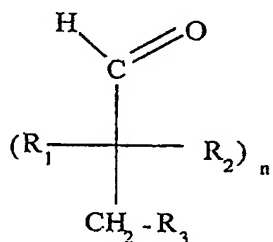
En conséquence, les compositions selon la présente invention sont particulièrement intéressantes pour traiter les peaux sèches et notamment oligoséborrhéiques.

Communément, le sucre est le nom générique sous lequel on désigne des corps qui possèdent plusieurs fonctions alcool, avec ou sans fonction aldéhyde ou cétone, et qui sont au moins en C<sub>3</sub>.

Plus précisément, sont couverts sous ce terme les oses, encore dénommés monosaccharides qui contiennent de trois à neuf atomes de carbone, les oligosaccharides résultant de la condensation d'un petit nombre d'oses, généralement inférieur à 5, par l'intermédiaire de liaisons glycosidiques, à l'image du disaccharide et, les polysaccharides constitués par l'association d'un nombre plus important d'oses.

Dans le cadre de la présente invention, le sucre considéré est plus particulièrement un mono- ou oligo-saccharide et notamment un mono- ou di-saccharide.

A titre indicatif on rappellera que les monosaccharides sont soit des aldoses soit des cétooses qui sont respectivement classiquement représentés sous une forme linéaire par l'une des formules suivantes :



dans lesquelles n et m représentent indépendamment l'un de l'autre un nombre entier égal ou supérieur à 1 et R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle, une fonction amine ou une fonction N-acétylamide.

Dans le cas de la présente invention, un tel sucre est fonctionnalisé au niveau d'au moins l'une des fonctions hydroxyle ou amine figurées par R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> ou R<sub>6</sub>

avec un acide gras, comme par exemple l'acide linoléique.

La présente invention s'étend aux mélanges, racémiques ou non, des isomères de configuration L et D de ces sucres de même qu'à leurs isomères L et D sous une forme pure.

5 Parmi ces mono- et di-saccharides conviennent tout particulièrement ceux dérivant des pentoses et/ou hexoses.

Les isomères de la série D des mono- et di-saccharides notamment de type pentose ou hexose peuvent plus particulièrement être utilisés selon l'invention.

Généralement, la forme prédominante des hexoses et pentoses est une forme cyclisée, obtenue, à partir d'une des formes linéaires précitées, par réaction spontanée d'une fonction carbonyle, en particulier aldéhyde, avec une fonction alcool de manière à former un hémiacétal. Cette cyclisation conduit à la formation des sucres sous forme pyranose et furanose correspondants. La présente invention s'étend également à ces formes cyclisées dites furaniques dans le cas d'un pentose et pyraniques dans le cas d'un hexose de même qu'aux isomères alpha et bêta correspondants, sous forme pure ou en mélange.

A titre illustratif et non limitatif, des mono- et di-saccharides pouvant être utilisés selon l'invention, on peut plus particulièrement citer les talose, fucose, ribose, idose, arabinose, gulose, xylose, lyxose, altrose, allose, glucose, mannose, galactose, lactose, saccharose, tréhalose, cellobiose, maltose, fucose alpha 1-3 glucose, fructose et leurs dérivés. A titre représentatif des mono- et di-saccharides possédant une fonction aminée non substituée, on peut notamment citer les glucosamine, fructosamine, galactosamine, fucose alpha 1-4 glucosamine et leurs dérivés notamment N-acétylés.

Conviennent tout particulièrement à l'invention comme disaccharides, les maltose, saccharose, cellobiose, tréhalose, lactose, fucose alpha 1-3 glucose, et fucose alpha 1-4 glucosamine.

Conviennent également à l'invention les monosaccharides, de la série pentose, comme par exemple les lyxose, xylose, arabinose et ribose et de la série hexose tels que les talose, fucose, galactose, idose, gulose, mannose, glucose, altrose, allose, glucosamine, galactosamine, N-acétyl glucosamine, N-acétyl galactosamine et fructose.

30 Le mélange des isomères alpha D- ou bêta D- du glucose est plus particulièrement utilisé dans le cadre de la présente invention.

Les sucres sont associés sous une forme amidifiée ou estérifiée et plus

particulièrement estérifiée avec l'acide gras considéré.

Le mono- ou di-saccharide est notamment estérifié avec l'acide gras au niveau d'une fonction hydroxyle.

En l'occurrence, le mono- ou poly-saccharide et notamment le mono- ou di-saccharide peut être mono- ou poly-estérifié avec les positions d'estérification pouvant être localisées en positions 1, 2, 3, 4 et/ou 6, notamment en positions 1, 2, 3 et/ou 6 et en particulier en positions 3 et/ou 6.

En particulier, le glucose peut être principalement estérifié en fonction 6.

Dans le cas particulier où le dérivé d'acide gras conforme à l'invention est une amide, cette amidation est située en position 2.

Les acides gras considérés selon l'invention sont plus particulièrement des acides gras à longue chaîne, c'est-à-dire pouvant posséder plus de 14 atomes de carbone.

Leur chaîne hydrocarbonée peut être saturée ou contenir une ou plusieurs doubles liaisons. A titre représentatif de ces acides gras, on peut notamment citer les acides gras saturés comme les acides palmitique (C<sub>16</sub>), stéarique (C<sub>18</sub>), arachidique (C<sub>20</sub>), béhénique (C<sub>22</sub>) et lignocérique (C<sub>24</sub>) et les acides gras insaturés comme les acides palmitoléique (C<sub>16</sub>), oléique (C<sub>18</sub>), linoléique (C<sub>18</sub>), linoléique notamment sous ses formes  $\alpha$  et  $\gamma$  (C<sub>18</sub>) et arachidonique (C<sub>20</sub>).

Parmi ces acides gras, sont tout particulièrement intéressants, les acides linoléique et stéarique.

Ces acides peuvent réagir sous une forme pure avec le sucre considéré ou sous la forme d'un de leur mélange, naturel ou synthétique. En l'occurrence, l'acide linoléique peut être mis en œuvre sous forme de la vitamine F qui est un mélange naturel de l'acide linoléique avec notamment en quantité minoritaire les acides oléique et stéarique.

Selon une variante particulière de l'invention, la composition comprend au moins un mono-ester de sucre d'acide linoléique.

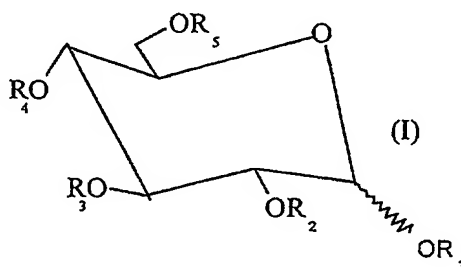
L'ester de sucre d'acide linoléique utilisé peut en particulier dériver du glucose. Il s'agit notamment du monoester en position 3 ou 6 de glucose, notamment de l' $\alpha$ D- ou  $\beta$ D- glucose, d'acide linoléique, et plus particulièrement de l'ester en position 6.

L'ester en position 3 de glucose, notamment de l' $\alpha$ D- ou  $\beta$ D-glucose, d'acide stéarique et l'amide en position 2 de glucosamine d'acide linoléique sont également particulièrement intéressants.



Comme précisé précédemment, l'ester de glucose, notamment  $\alpha$  D- ou  $\beta$  D-glucose, d'acide linoléique peut être présent sous la forme d'un mélange avec au moins un ester de glucose, notamment de l' $\alpha$ D- ou  $\beta$ D-glucose, d'un autre acide gras.

Plus particulièrement, la présente invention s'étend également à l'utilisation d'un monoester de glucose et d'acide linoléique, notamment le 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose, mis en œuvre sous la forme d'un mélange d'au moins deux composés pouvant être respectivement représentés par la formule (I) suivante :



dans laquelle :

$R_1, R_2, R_3, R_4$  et  $R_5$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical-OC-R, avec R représentant une chaîne hydrocarbonée, linéaire, saturée ou insaturée, contenant de 11 à 21 atomes de carbone et

avec au moins l'un des composés possédant à titre de l'un au moins des radicaux  $R_1$  à  $R_5$ , le radical linoléoyle.

Le rapport entre le nombre de fonctions esters du composé de formule (I) et le nombre de fonctions hydroxyles initiales, ou taux d'estérification, pour une molécule de glucose, varie de 0,2 à 1. Il est notamment inférieur ou égal à 0,6, et en particulier inférieur ou égal à 0,4.

Dans la formule (I) définie ci-dessus, le radical R peut notamment représenter un radical linoléyle, oléyle, palmityle, stéaryle, lauryle, myristyle, arachidyle, béhényle, laurooléyle, myristoléyle, palmitoléyle et/ou linolényle notamment sous ses formes  $\alpha$  ou  $\gamma$ .

Notamment, le mélange peut comprendre outre un ester, notamment monoester, de glucose de l'acide linoléique, un ester, notamment monoester de glucose de l'acide oléique et/ou un ester, notamment monoester, de glucose de l'acide stéarique.

En ce qui concerne les localisations privilégiées d'estérification, elles sont conformes à celles évoquées précédemment.

Selon un mode de réalisation particulier, 50 à 100 % des esters de glucose dans

le mélange sont estérifiés en position 6 du glucose, notamment au moins 55 %, en particulier au moins 80 %, et plus particulièrement au moins 90 %.

Plus particulièrement, le mélange peut être obtenu par estérification de vitamine F avec du glucose, comme illustré dans les exemples ci-après.

5 En particulier, le mélange utilisé selon l'invention peut comprendre outre un ester, notamment monoester, d'acide linoléique de glucose, au moins un ester, notamment monoester, d'acide oléique et de glucose ; au moins un ester, notamment monoester, d'acide gras et de glucose, ledit acide gras étant choisi parmi l'acide palmitique et l'acide stéarique ; au moins un ester, notamment monoester, d'acide gras et de glucose, ledit acide  
10 gras étant choisi parmi l'acide laurique, l'acide myristique, l'acide arachidique, l'acide béhénique, l'acide laurooléique, l'acide myristoléique, l'acide palmitoléique et l'acide linoléique.

Lorsque le 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose tel que défini précédemment est mis en œuvre sous la forme d'un mélange tel que défini précédemment,  
15 la proportion totale en poids d'ester d'acide linoléique et de glucose par rapport au poids total dudit mélange est généralement de 40 à 90 %, notamment est supérieure ou égale à 50 %, en particulier supérieure ou égale à 60 %, et plus particulièrement inférieure ou égale à 80 %, notamment inférieure à 75 %, en particulier varie de 68 à 72 %.

Généralement, la proportion en 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose  
20 par rapport au poids total dudit mélange est supérieure ou égale à 40 %, notamment supérieure ou égale à 50 % et en particulier varie de 60 à 80 % en poids.

Lorsque le mélange tel que défini précédemment comprend au moins un ester d'acide oléique et de glucose, celui-ci est généralement présent en une proportion en poids par rapport au poids total dudit mélange de 5 à 20 %, notamment supérieure ou égale à  
25 8 %, en particulier supérieure ou égale à 10 %, plus particulièrement supérieure ou égale à 12 %, et en particulier inférieure ou égale à 17 % et notamment en une proportion variant de 14 à 15 % en poids.

Lorsque le mélange tel que défini précédemment comprend au moins un ester d'acide palmitique et de glucose, celui-ci est généralement présent en une proportion en  
30 poids par rapport au poids total dudit mélange de 2 à 20 %, notamment supérieure ou égale à 5 %, en particulier supérieure ou égale à 7 %, et notamment inférieure ou égale à 15 % et en particulier en une proportion variant de 9 à 12 % en poids.

Lorsque le mélange tel que défini précédemment comprend au moins un ester d'acide stéarique et de glucose, celui-ci est généralement présent en une proportion en poids par rapport au poids total dudit mélange de 0,1 à 7 %, notamment supérieure ou égale à 0,5 %, en particulier supérieure ou égale à 1 %, notamment inférieure ou égale à 5 %, et en particulier en une proportion variant de 2 à 4 % en poids.

Lorsque le mélange tel que défini précédemment comprend au moins un ester d'acide gras et de glucose, ledit acide gras étant choisi parmi les acides laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique et linoléique, ledit ester ou l'ensemble desdits esters est généralement présent en une proportion en poids par rapport au total dudit mélange inférieure ou égale à 10 %, notamment variant de 0,1 à 4 %, et en particulier de 0,15 à 2 %.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, les esters mentionnés précédemment sont des monoesters.

Le mélange tel que défini précédemment peut en outre comprendre au moins un diester de glucose et d'un acide gras ou de deux acides gras différents, notamment choisis parmi les acides linoléique, oléique, palmitique, stéarique, laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique et linoléique.

Dans un tel mode de réalisation, ledit diester ou l'ensemble desdits diesters est généralement présent en une proportion en poids par rapport au poids total dudit mélange inférieure ou égale à 10 %, notamment variant de 0,1 à 4 %, et en particulier de 0,15 à 2 % en poids.

Ainsi, le mélange pouvant être utilisé dans l'invention comprend généralement, toutes positions confondues :

- de 40 à 80 % en poids, de préférence 60 à 75 % en poids, préférentiellement 68-72 % en poids, de monoester de glucose et d'acide linoléique,
- de 10 à 20 % en poids, de préférence 12 à 17 % en poids, préférentiellement 14-15 % en poids, de monoester de glucose et d'acide oléique,
- de 5 à 20 % en poids, de préférence 7 à 15 % en poids, préférentiellement 9-12 % en poids, de monoester de glucose et d'acide palmitique,
- de 0,5 à 7 % en poids, de préférence 1 à 5 % en poids, préférentiellement 2-4 % en poids, de monoester de glucose et d'acide stéarique,
- de 0 à 10 % en poids, notamment 0,10-4 % en poids, voire 0,15-2 % en

poids, d'un ou plusieurs monoesters de glucose et d'acide laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurole  ique, myristole  ique, palmitole  ique et/ou linolénique,

- de 0 à 10 % en poids, notamment 0,10-4 % en poids, voire 0,15-2 % en poids, de diesters de glucose et d'un ou plusieurs acides choisis parmi les acides laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurole  ique, myristole  ique, palmitole  ique, linoléique, oléique, palmitique, stéarique et/ou linolénique.

En particulier, le mélange peut comprendre :

- de 40 à 80 % en poids, de préférence 60 à 75 % en poids, préférentiellement 68-72 % en poids, d'ester de glucose et d'acide linoléique dont principalement le 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose, le 1-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose, le 2-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose et/ou le 3-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose,

- de 10 à 20 % en poids, de préférence 12 à 17 % en poids, préférentiellement 14-15 % en poids, d'ester de glucose et d'acide oléique, dont principalement le 6-O-octadéca-9-énoyl-D-glucopyranose, le 3-O-octadéca-9-énoyl-D-glucopyranose, le 1-O-octadéca-9-énoyl-D-glucopyranose et/ou le 2-O-octadéca-9-énoyl-D-glucopyranose,

- de 5 à 20 % en poids, de préférence 7 à 15 % en poids, préférentiellement 9-12 % en poids, d'ester de glucose et d'acide palmitique, dont principalement le 6-O-hexadécanoyl-D-glucopyranose, le 3-O-hexadécanoyl-D-glucopyranose, le 1-O-hexadécanoyl-D-glucopyranose et/ou le 2-O-hexadécanoyl-D-glucopyranose,

- de 0,5 à 7 % en poids, de préférence 1 à 5 % en poids, préférentiellement 2-4 % en poids, d'ester de glucose et d'acide stéarique dont principalement le 6-O-octadécanoyl-D-glucopyranose, le 3-O-octadécanoyl-D-glucopyranose, le 1-O-octadécanoyl-D-glucopyranose et/ou le 2-O-octadécanoyl-D-glucopyranose,

- de 0 à 10 % en poids, notamment 0,10-4 % en poids, voire 0,15-2 % en poids, d'un ou plusieurs esters de glucose et d'acide laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurole  ique, myristole  ique, palmitole  ique et/ou linolénique,

- de 0 à 10 % en poids, notamment 0,10-4 % en poids, voire 0,15-2 % en poids, de diesters de glucose et d'un ou plusieurs acides choisis parmi les acides laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurole  ique, myristole  ique, palmitole  ique, linoléique, oléique, palmitique, stéarique et/ou linolénique.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, le mélange utilisé est

susceptible d'être obtenu par estérification du D-glucose par de la vitamine F.

Il est connu que la vitamine F, composé naturellement présent dans les corps gras et notamment dans l'huile de lin, l'huile de tournesol ou l'huile de carthame, est constituée d'un mélange d'acides gras, principalement en C12 à C20.

5 Ainsi, on considère que la vitamine F est généralement constituée (% en poids) :

- de 75 à 80 % en poids d'acide linoléique,
- de 10 à 15 % en poids d'acide oléique,
- de 4 à 8 % en poids d'acide palmitique,
- 10 - de 0,5 à 3 % en poids d'acide stéarique, et
- de 0 à 10 % en poids d'un ou plusieurs autres acides tels que les acides laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique et linoléique.

Le produit obtenu par estérification par la vitamine F est donc généralement  
15 constitué d'un mélange de différents esters, découlant en particulier de la présence des différents acides composant la vitamine F.

La réaction d'estérification peut notamment être effectuée selon toutes méthodes connues. La synthèse peut être notamment réalisée à partir du chlorure d'acide linoléique ou du chlorure de vitamine F et du D-glucose, selon la méthode décrite par  
20 Reinfeld *et al*, dans « Die Stärke », n° 6, pages 181-189, 1968. Cette méthode est notamment reprise plus en détail dans le brevet EP 485 251.

Les esters ou amides de sucre d'acide linoléique peuvent être préparés selon des procédés classiques.

D'une manière générale, les compositions selon l'invention sont  
25 particulièrement intéressantes pour restaurer physiologiquement un état d'hydratation convenable à la barrière cutanée.

Ainsi, la sécheresse susceptible d'être traitée selon l'invention peut être une sécheresse acquise et passagère, c'est-à-dire une sécheresse liée à une déshydratation de la peau par exemple par le froid, la chaleur, les détergents et/ou l'eau calcaire. Il peut  
30 également s'agir d'une sécheresse acquise et permanente comme par exemple celle due au vieillissement chronologique de la peau généralement liée à une perte de fonctionnalité des glandes sébacées et donc à une carence plus ou moins grande en sébum. Enfin, cette

sécheresse peut être constitutionnelle, c'est-à-dire manifestée chroniquement par le patient ou être d'origine génétique à l'image de l'ichtyose.

Dans la mesure où les inventeurs ont mis en évidence une action stimulatrice des esters ou amides de sucre d'acide gras et notamment des esters de glucose d'acide gras vis-à-vis de la sébogénèse, les compositions selon l'invention s'avèrent particulièrement  
5 avantageuses pour traiter tous désordres associés à une oligoséborrhée.

En conséquence, les compositions selon l'invention peuvent être efficacement utilisées pour traiter des peaux manifestant une sécrétion et/ou excrétion insuffisante de sébum, de même que les désordres généralement associés à ce type de sécheresse comme  
10 par exemple un défaut de desquamation et/ou des manifestations micro-inflammatoires de type dermite.

Dans les compositions, le ou les ester(s) ou amide(s) de sucre d'acide gras peuvent être présents dans des proportions variant de 0,001 à 30 % en poids par rapport au poids total de la composition, et en particulier de 0,01 à 15 % en poids, et notamment de  
15 0,1 à 5 % en poids, par exemple supérieure ou égale à 0,5 % en poids.

Dans les compositions de l'invention, l'ester ou amide de sucre de l'acide gras peut en outre être associé à une quantité efficace d'au moins un autre agent actif, c'est-à-dire un composé connu pour manifester une activité thérapeutique ou bénéfique au niveau  
de la peau nonobstant les effets indésirables le cas échéant attachés à ce composé annexe.

Par exemple, ce composé connu peut induire un effet indésirable comme  
20 l'apparition d'une peau sèche notamment par limitation de la production de sébum. A titre d'exemple de tels composés, on citera les corticoïdes, en particulier la cortisone, l'hydrocortisone, et la bétaméthasone ; l'indométacine ; les dérivés de l'acide rétinoïque.

Comme composés susceptibles d'être associés aux esters et amides conformes à  
25 l'invention, on peut notamment considérer des composés déjà connus pour manifester une activité hydratante.

Par « agent hydratant », on entend :

- soit un composé agissant sur la fonction barrière, en vue de maintenir l'hydratation du stratum corneum, ou un composé occlusif. A titre indicatif et non limitatif,  
30 on peut citer les céramides, les composés à base sphingoïde, les lécithines, les glycosphingolipides, les phospholipides, le cholestérol et ses dérivés, les phytostérols (stigmastérol,  $\beta$ -sitostérol, campestérol), le 1,2-diacylglycérol, la 4-chromanone, les

triterpènes pentacycliques tels que l'acide ursolique, la vaseline et la lanoline ;

- soit un composé augmentant directement la teneur en eau du stratum corneum, tel que le thréhalose et ses dérivés, l'acide hyaluronique et ses dérivés, le glycérol, le pentanediol, le pidolate de sodium, la sérine, le xylitol, le lactate de sodium, le polyacrylate de glycérol, l'ectoïne et ses dérivés, le chitosane, les carbonates cycliques, l'acide N-lauroyl pyrrolidone carboxylique, et la N- $\alpha$ -benzoyl-L-arginine ;

- soit un composé activant les glandes sébacées tel que la vitamine D et ses dérivés.

La composition peut également contenir un ou plusieurs agents stimulant la prolifération et/ou la différenciation des kératinocytes.

Les agents stimulant la prolifération des kératinocytes, utilisables dans la composition selon l'invention, comprennent notamment les rétinoïdes tels que le rétinol et ses esters, dont le palmitate de rétinyle ; le phloroglucinol ; les extraits de tourteaux de noix commercialisés par la société GATTEFOSSE ; les extraits de *Solanum tuberosum* commercialisé par la société SEDERMA.

Les agents stimulant la différenciation des kératinocytes. Les minéraux tels que le calcium ; l'extrait de lupin commercialisé par la société SILAB sous la dénomination commerciale Photopréventine® ; le beta-sitosteryl sulfate de sodium commercialisé par la société SEPORGA sous la dénomination commerciale Phytocohésine® ; l'extrait de maïs commercialisé par la société SOLABIA sous la dénomination commerciale Phytovityl®.

Peuvent également être associés aux esters de sucre et d'acide gras selon l'invention, un ou plusieurs agent(s) anti-inflammatoire(s) et apaisant(s).

Par « agent anti-inflammatoire », on entend tout composé susceptible d'inhiber les principales enzymes impliquées dans le processus inflammatoire (cascade de l'acide arachidonique), à savoir : les phospholipases A2 (PLA2) ; les lipoxygénases (Lox) ; les prostaglandines humaines synthétases (PGHS).

Par « agent apaisant », on entend en particulier les antagonistes de substance P, les antagonistes de CGRP et les antagonistes de bradykinine.

Parmi les matières efficaces comme agents anti-inflammatoires, on peut citer de façon non limitative les actifs suivants : les triterpènes pentacycliques, comme les acides  $\beta$ -glycyrrhétinique, ursolique, oléanolique, bétulinique, leurs sels et dérivés ; les extraits de *Paeonia suffruticosa* et/ou *lactiflora*, de *Rosmarinus officinalis*, d'épilobe, de *Pygeum*, de

Boswellia serrata, de Centipeda cunnighami, d'Helianthus annuus, de Cola nitida, de clou de girofle et de Bacopa moniera ; les sels de l'acide salicylique et en particulier le salicylate de zinc ; les extraits d'algues, en particulier de Laminaria saccharina ; les huiles de Canola, de Tamanu, de calophyllum, les huiles insaturées en oméga 3 telles que les huiles de rosier muscat, de cassis, d'ecchium, de poisson ; l' $\alpha$ -bisabolol et les extraits de camomille ;  
 5 l'allantoïne ; le diesterphosphorique de vitamine E et C ; la capryloyl glycine ; les tocotrienols ; le piperonal ; l'aloë vera ; les phytostérols.

Des exemples d'antagonistes de substances P sont notamment : les sels de strontium ; les eaux thermales ; les extraits bactériens et en particulier l'extrait de bactéries  
 10 filamenteuses non photosynthétiques préparé à partir de bactéries appartenant à l'ordre des Beggiatoales, et plus particulièrement au genre Vitreoscilla.

La composition peut également contenir un ou plusieurs agent(s) anti-bactérien(s) dont par exemple le triclosan, le phénoxyéthanol, l'octoxyglycérine, l'octanoylglycine, l'acide 10-hydroxy-2-décanoïque, le caprylyl glycol, le farnesol et  
 15 l'acide azélaïque.

La composition peut en outre contenir au moins un autre agent actif tel qu'un antagoniste du calcium ou un capteur de radicaux libres.

La composition selon l'invention peut en outre comporter comme agent actif au moins un filtre organique actif dans l'UV-A et/ou l'UV-B. A titre représentatif et non  
 20 limitatif de ces filtres, on peut notamment citer ceux désignés ci-après, par leur nom CTFA : les dérivés de l'acide para-aminobenzoïque, les dérivés du dibenzoylméthane, les dérivés cinnamiques, les dérivés de  $\beta,\beta'$ -diphénylacrylate, les dérivés de la benzophénone, les dérivés du benzylidène camphre, les dérivés du phényl benzimidazole, les dérivés de la triazine, les dérivés du phényl benzotriazole, les dérivés anthraniliques, les dérivés  
 25 d'imidazolines et les dérivés du benzalmalonate. Les filtres inorganiques utilisables dans la composition selon l'invention peuvent être des nanopigments d'oxydes métalliques enrobés ou non comme par exemple des nanopigments d'oxyde de titane, de fer, de zinc, de zirconium ou de cérium.

Le milieu utilisé dans ces compositions peut être constitué par de l'eau ou un  
 30 mélange d'eau et d'un solvant ou un mélange de solvants, les solvants étant choisis parmi les solvants organiques acceptables sur le plan cosmétique ou pharmaceutique et plus particulièrement parmi les alcools inférieurs en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ; les alkylèneglycols ; les alkyléthers



d'alkylèneglycol et de dialkylèneglycol. Les solvants, lorsqu'ils sont présents, peuvent être présents dans des proportions variant de 5 à 95 % en poids par rapport au poids total de la composition.

5 Les compositions conformes à l'invention contenant ces composés peuvent se présenter sous forme de lotions, d'émulsions, de crèmes, de gels, et éventuellement être pressurisées en aérosol.

10 La composition mise en œuvre dans le cadre de la présente invention est généralement appliquée par voie topique. En conséquence, elle est de préférence formulée sous une forme appropriée à ce type d'application. Il peut notamment s'agir d'un liquide, d'une préparation semi-solide ou solide telle qu'un onguent, une lotion, un gel, une crème ou une émulsion.

15 Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition est formulée sous la forme d'une émulsion huile dans l'eau. Ce mode de formulation est avantageux dans la mesure où la phase grasse d'une telle émulsion, par ses composants, mime la composition du sébum et confère donc une meilleure disponibilité de l'actif au niveau de l'organe cible, notamment de la glande sébacée. Le composant huileux de cette émulsion peut être naturel ou synthétique et est bien entendu, doté d'une innocuité convenable.

20 Bien entendu, ces compositions peuvent contenir d'autres adjuvants habituellement utilisés dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, en vue de réaliser des compositions topiques, comme des agents tensio-actifs, des agents épaississants, des agents cosmétiques tels que, à titre d'exemple non limitatif, des polymères, des protéines et plus particulièrement des huiles de synthèse, des agents conservateurs, des agents alcalinisants ou acidifiants. Le pH de ces compositions peut varier de 3 à 9 et de préférence de 5 à 8.

30 Les agents épaississants ou gélifiants peuvent être choisis parmi les biopolysaccharides, tels que par exemple les gommes de xanthane et les scléroglycans, les dérivés de cellulose tels que l'hydroxypropylcellulose, la méthylcellulose, les acides polyacryliques réticulés ou non, les polyéthylèneglycols et leurs dérivés et les associations de polymères anioniques et de polymères cationiques, comme celles décrites dans le brevet français n° 2 598 611.

Les épaississants peuvent être présents dans des proportions variant de 0,1 à

5 % en poids, et en particulier de 0,4 à 3 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Les huiles de synthèse peuvent être choisies parmi les paraffines et les polydécènes.

5 La présente invention vise également un procédé de traitement cosmétique de la peau caractérisé en ce que l'on applique au niveau de la zone à traiter, au moins une composition telle que définie ci-dessus.

Cette application est plus particulièrement réalisée par voie topique.

10 Les exemples figurant ci-après sont présentés à titre illustratif et non limitatif du domaine de l'invention.

### EXEMPLE 1

Préparation de l'ester de glucose de la vitamine F (majoritairement ester en position 6).

15 Dans un tricol de 500 ml, on dilue 17 ml de chlorure de pivaloyle dans 100 ml de tétrahydrofurane ; on ajoute, sous atmosphère inerte et à 0 °C, un mélange de 37,3 g de vitamine F et 19,3 ml de triéthylamine préalablement mis en solution dans 100 ml de tétrahydrofurane ; on laisse sous agitation pendant une heure puis on filtre les sels formés pour obtenir une solution.

20 Dans un tricol de 2 litres, on dissout 96 g de D-glucose dans 1,15 litre de pyridine, puis on y ajoute la solution précédente, sous atmosphère inerte, à température ambiante. On laisse le mélange sous agitation pendant une nuit.

25 Le milieu réactionnel est évaporé à sec, sous vide pour éliminer la pyridine, puis la pâte obtenue est extraite (eau/solvant organique), et la phase organique est séchée, filtrée et évaporée.

On obtient 49 g d'une pâte jaune (rendement : 83 %) d'ester de vitamine F.

Spectre RMN  $^1\text{H}$  (DMSO) 200MHz :  $\delta$  (ppm) : 0,85 ; 1,23 ; 1,50 ; 2,00 ; 2,26 ; 2,73 ; 3,03 ; 3,13 ; 3,40 ; 3,76 ; 3,97 ; 4,25 ; 4,53 ; 4,76 ; 4,89 ; 5,04 ; 5,32 ; 6,34.

30 Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO) 200 MHz :  $\delta$  (ppm) : 13,95 ; 22,12 ; 24,48 ; 25,23 ; 26,62 ; 28,46 à 29,08 ; 31,32 ; 33,44 ; 63,91 ; 69,14 ; 70,57 ; 72,19 ; 72,86 ; 92,30 ; 127,77 ; 129,73 ; 172,92.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  (DMSO) 200 MHz sont conformes à la structure

attendue.

### EXEMPLE 2

Préparation de l'ester de glucose de la vitamine F (majoritairement ester en position 3)

- 5 Dans un ballon de 500 ml, sous atmosphère d'azote, on introduit 20 g de vitamine F solubilisée dans 300 ml de toluène anhydre auquel on ajoute trois gouttes de DMF pour catalyser la réaction. On ajoute ensuite goutte à goutte 12,6 ml de chlorure d'oxalyle (dégagement gazeux) et on laisse sous agitation à 25 °C pendant trois heures. Le milieu réactionnel est concentré au maximum, puis dilué dans 200 ml de dichlorométhane.
- 10 On obtient ainsi le chlorure de vitamine F utilisé dans l'étape suivante.

Dans un tricol de 500 ml surmonté d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, sous atmosphère d'azote, on introduit 29,6 g de diacétone-D-glucose solubilisée dans 200 ml de dichlorométhane, et 26 ml de triéthylamine.

On maintient la température à 10 °C environ à l'aide d'un bain d'eau glacée.

- 15 On ajoute goutte à goutte 200 ml du chlorure de vitamine F obtenu précédemment tout en maintenant la température à environ 10 °C. Puis, le milieu réactionnel est laissé deux heures à température ambiante sous agitation.

Le mélange pâteux obtenu est dilué par ajout de 200 ml de dichlorométhane. On réalise ensuite plusieurs lavages : (i) ajout d'eau distillée et élimination de la solution aqueuse supérieure, (ii) ajout d'une solution d'acide chlorhydrique 1N et élimination de la phase aqueuse, (iii) ajout d'eau distillée et élimination de la phase aqueuse.

20

La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis filtrée et concentrée à sec.

- 25 On obtient une huile épaisse marron clair qui est solubilisée dans 350 ml d'un mélange eau/acide trifluoroacétique (à  $11.10^{-3}$  mol/litre) et laissée à température ambiante pendant une heure. Le mélange est concentré puis repris cinq fois avec 100 ml de toluène. Le résidu est purifié sur gel de silice.

On obtient 12 g de composé sous la forme d'une poudre jaune.

- 30 RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO) 200MHz :  $\delta$  (ppm) : 60,76 ; 63,82 ; 92,10 ; 92,24 ; 96,75 ; 96,86.

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO) 200 MHz est conforme à la structure attendue.

**EXEMPLE 3**

Préparation de l'ester de glucose de l'acide stéarique (majoritairement ester en position 3)

5 Dans un tricol de 50 ml surmonté d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, sous atmosphère d'azote, on introduit 0,5 g (1,9 mmol) de diacétone-D-glucose solubilisée dans 6 ml de dichlorométhane, et 0,5 ml (6,1 mmol) de pyridine.

On maintient la température à 10 °C environ à l'aide d'un bain d'eau glacée.

10 On ajoute goutte à goutte 0,8 ml (2,3 mmol) du chlorure d'acide stéarique (commercial) dans 3 ml de dichlorométhane obtenu précédemment, tout en maintenant la température à environ 10 °C. Puis, le milieu réactionnel est laissé deux heures à température ambiante sous agitation.

15 Le mélange pâteux obtenu est dilué par ajout de 50 ml de dichlorométhane. On réalise ensuite plusieurs lavages : (i) ajout d'eau distillée et élimination de la solution aqueuse supérieure, (ii) ajout d'une solution d'acide chlorhydrique 1N et élimination de la phase aqueuse, (iii) ajout d'eau distillée et élimination de la phase aqueuse.

La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis filtrée et concentrée à sec.

20 On obtient une huile épaisse marron clair qui est solubilisée dans un mélange eau/acide trifluoroacétique (1/8) et laissée à température ambiante pendant 30 minutes. Le mélange est concentré puis repris cinq fois avec 100 ml de toluène. Le résidu est recristallisé dans MeOH.

On obtient 0,57 mg de composé sous la forme d'une poudre jaune. Le rendement global est de 66 %.

25 Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  (DMSO) 200 MHz sont conformes à la structure attendue.

**EXEMPLE 4**

Activité de l'ester en 6 du glucose de l'acide linoléique vis-à-vis de la sébogénèse.

30 Les composés testés ont été évalués sur un modèle de sébocytes humains immortalisés en culture, issus de la lignée SZ95 décrite dans Zouboulis, C.C. *et al.*, Establishment and Characterization of an Immortalized Human Sebaceous Gland Cell

Line, J. Invest. Dermatol., 113, 1011-1020 (1999).

Les produits testés sont :

- l'ester de D-glucose en position 6 de la vitamine F préparé selon l'exemple 1,

5       - la DHEA (dehydroepiandrosterone) commercialisée par la société SIGMA,  
      - l'ester de D-glucose en position 3 de l'acide stéarique préparé selon l'exemple 3,

      - l'ester de D-glucose en position 3 de la vitamine F préparé selon l'exemple 2, et

10       - l'amide en position 2 de la glucosamine de l'acide linoléique préparé par condensation du chlorure de linoléyle sur la glucosamine.

      Le test consiste à mesurer la quantité de lipides produite par les sébocytes de la lignée (à confluence), en présence ou non d'agents actifs, dilué dans le DMSO, de telle sorte que la quantité finale de DMSO dans le milieu de culture soit de 0,1 %. Après 2 jours  
15 de traitement, les cellules adhérentes sont traitées par du Rouge de Nile (1µg/ml). Le contenu en lipides est ensuite quantifié par mesure de la fluorescence du colorant (deux couples d'excitation/émission : 485-540 nm pour les lipides neutres et 540-620 nm pour les lipides non neutres). Les résultats sont donnés pour les lipides totaux (combinaison des deux mesures).

20       L'expérience est réalisée en décuplate (produits dosés et témoin) en plaque de 96 puits et renouvelée 3 fois.

      Le tableau I ci-après rend compte des résultats obtenus. Y figurent également les résultats obtenus en présence de DHEA, déjà connue en tant qu'activateur de la fonction sébacée.

TABLEAU I

Produit (100 $\mu$ M)	Variation lipide / CONTROLE (%)
DHEA	+80
Ester en 6 du glucose de la vitamine F	+ 583
Ester en 3 du glucose de l'acide stéarique	+ 100
Ester en 3 du glucose de la vitamine F	+ 74
Amide en 2 de la glucosamine de l'acide linoléique	+ 40

5

Comme il ressort de ce tableau, l'ensemble des composés selon l'invention induit une augmentation de la lipogénèse sébocytaire. Cette augmentation est particulièrement significative pour l'ester en 6 de glucose de la vitamine F et l'ester en 3 de glucose de l'acide stéarique, ces composés induisant une augmentation supérieure à celle observée avec la DHEA à la même dose.

10

EXEMPLE 5Détermination de la cytotoxicité de l'ester en 6 du glucose de l'acide linoléique

La tolérance de l'ester en 6 du glucose de l'acide linoléique est déterminée par mesure de la cytotoxicité du produit sur les sébocytes SZ 95, avec l'acide linoléique seul comme témoin.

15

Les conditions de test sont identiques à celles considérées en exemple 1. La cytotoxicité est mesurée par la production de LDH, dans le milieu de culture selon la méthode décrite dans Thomas JP *et al.* ; Lethal damage to endothelial cells by oxidized low density lipoprotein: role of selenoperoxidases in cytoprotection against lipid hydroperoxyde and iron mediated reactions. Journal of lipid research 34 : 479-490, 1993.

20

Les résultats sont présentés en tableau II.

TABLEAU II

Produit (100 $\mu$ M)	Variation LDH / contrôle (%)
Acide linoléique	+ 20
Ester en 6 du glucose de l'acide linoléique	Non significative

Aucune cytotoxicité n'est constatée avec l'ester en 6 du glucose de l'acide linoléique vis-à-vis des sébocytes.

**EXEMPLE 6****Compositions cosmétiques et dermatologiques**

Ces compositions sont préparées de manière classique pour l'homme du métier. Les quantités données dans ces exemples sont indiquées en pourcentages pondéraux.

**A. Lotion**

15	- Composé de l'exemple 1	1 %
	- Acide salicylique	1 %
	- Propylène glycol	5 %
	- Alcool	87 %
	- Eau	qsp 100 %

20

Cette lotion peut être utilisée le soir pour redynamiser la fonction sébacée.

**B. Crème émolliente**

25	- Composé de l'exemple 1	1 %
	- Acide n-octanoyl-5-salicylique	1 %
	- Méthylparaben <sup>®</sup>	0,1 %
	- Propylparaben <sup>®</sup>	0,1 %

	- Lanoline	5 %
	- Huile de vaseline	4 %
	- Huile de sésame	4 %
	- Alcool cétylique	5 %
5	- Monostéarate de glycérol	2 %
	- Triéthanolamine	1 %
	- Propylène glycol	5 %
	- Carbomer 940 <sup>®</sup> commercialisé par la société NOVEON	0,1 %
10	- Eau	qsp 100 %

Cette crème, utilisée en applications bi-quotidiennes, permet de raviver l'éclat des peaux sèches.

15 **C. Onguent anti-inflammatoire.**

	- Composé de l'exemple 1	2 %
	- Hydrocortisone	1 %
	- Monostéarate de glycérol	3 %
20	- Propylène glycol	12 %
	- Petrolatum	81,9 %
	- Eau	qsp 100 %

**D. Gel**

25	- Composé de l'exemple 1	1 %
	- Acide salicylique	1 %
	- Hydroxy propyl cellulose	1 %
	- PPG-12-Buteth-16 <sup>®</sup> commercialisé par la société AMERCHOL	2 %
30	- Triéthanolamine	0,2 %
	- Propylène glycol	5 %



- |   |   |       |
|---|---|-------|
| - | Alcool  | 45 %  |
| - | Carbomer 940 <sup>®</sup> commercialisé par la société NOVEON | 0,2 % |
| - | Eau qsp   | 100 % |

5

#### E. Crème anti-age cosmétique

- |   |  |        |
|---|--|--------|
| - | Composé de l'exemple 1   | 3 %    |
| - | Extrait lyophilisé de romarin                                    | 0,2 %  |
| - | Stéarate de glycérol   | 2 %    |
| - | Polysorbate 60 <sup>®</sup> commercialisé par la Société UNIQEMA | 1 %    |
| - | Acide stéarique  | 1,4 %  |
| - | Triéthanolamine  | 0,7 %  |
| - | Carbomer <sup>®</sup> commercialisé par la société NOVEON        | 0,4 %  |
| - | Huile d'olive  | 12 %   |
| - | Fraction liquide du beurre de karité                             | 12 %   |
| - | Octyldodécanol   | 6 %    |
| - | Isononanoate d'isononyle   | 10 %   |
| - | Antioxydant  | 0,05 % |
| - | Parfum   | 0,5 %  |
| - | Conservateurs  | 0,3 %  |
| - | Eau qsp  | 100 %  |

10

15

20

25

#### F. Crème anti-age pharmaceutique

- |   |                                  |         |
|---|----------------------------------|---------|
| - | Composé de l'exemple 1           | 2 %     |
| - | Acide rétinoïque                 | 0,025 % |
| - | Glycérine                        | 3 %     |
| - | Gomme de xanthane                | 0,1 %   |
| - | Stéarate de sorbitan oxyéthyléné | 0,9 %   |

30

5	- Mélange de stéarate de PEG-100 et de stéarate de glycéryle commercialisé par la société INOLEX	2,1 %
	- Alcool cétylique	2,6 %
	- Isononanoate d'isononyle	11 %
	- Octyldodécanol	15 %
	- Butylhydroxytoluène	0,1 %
10	- Octocrylène	2 %
	- Triéthanolamine	0,3 %
	- Acétate de tocophérol	1 %
	- Conservateurs	0,6 %
	- Eau qsp	100 %

#### **G. Crème hydratante**

15	- Composé de l'exemple 1	3 %
	- Triéthanolamine	0,3 %
	- Mélange de stéarate de PEG-100 et de stéarate de glycéryle <sup>®</sup> commercialisé par la	
20	société INOLEX	2,5 %
	- Stéarate de PEG-50	2,5 %
	- Alcool cétylique	1 %
	- Alcool stéarylique	3 %
	- Isononanoate d'isononyle	20 %
25	- Propylparaben <sup>®</sup>	0,1 %
	- Carbopol <sup>®</sup> commercialisé par la société NOVEON	0,3 %
	- Eau qsp	100 %

## REVENDICATIONS

1. Utilisation d'au moins une amide, un mono- ou poly-ester de sucre d'acide gras pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à  
5 prévenir et/ou traiter la sécheresse cutanée.
2. Utilisation d'au moins une amide, un mono- ou poly-ester de sucre d'acide gras pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à traiter les peaux sèches oligoséborrhéiques.
3. Utilisation d'au moins une amide, un mono- ou poly-ester de sucre d'acide  
10 gras pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à stimuler la sébogénèse.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le sucre est un mono- ou oligo-saccharide.
5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que le sucre est un  
15 mono- ou di-saccharide.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sucre est un isomère de la série D des mono- et di-saccharides.
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sucre est ou dérive d'au moins un pentose et/ou d'un hexose.
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes,  
20 caractérisée en ce que le sucre peut être sous sa forme  $\alpha$ - et/ou  $\beta$ - cyclisée.
9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sucre est un mono- ou di-saccharide choisi parmi les talose, fucose, ribose, idose, arabinose, gulose, xylose, lyxose, altrose, allose, glucose, mannose,  
25 galactose, lactose, saccharose, tréhalose, cellobiose, maltose, fucose alpha 1-3 glucose, fucose alpha 1-4 glucosamine, fructose, glucosamine, fructosamine et galactosamine et leur dérivés.
10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sucre est un monosaccharide de la série pentose.
- 30 11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'il est choisi parmi les lyxose, xylose, arabinose et ribose.
12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en

ce que le sucre est un monosaccharide de la série hexose.

13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce qu'il est choisi parmi les talose, fucose, galactose, idose, gulose, mannose, glucose, altrose, allose, glucosamine, galactosamine, N-acétyl glucosamine, N-acétyl galactosamine et fructose.

5 14. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le sucre est un disaccharide choisi parmi les maltose, saccharose, cellobiose, tréhalose, lactose, fucose alpha 1-3 glucose et fucose alpha 1-4 glucosamine.

15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et 12 ou 13, caractérisée en ce que le sucre est l'isomère  $\alpha$ D- ou  $\beta$ D- du glucose.

10 16. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sucre est mono- ou poly-estérifié par ledit acide gras.

17. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sucre est un mono- ou di-saccharide estérifié en position 1, 2, 3, 4 et/ou 6.

15 18. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sucre est un mono- ou di-saccharide estérifié en position 1, 2, 3 et/ou 6 et notamment 3 et/ou 6.

19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'acide gras possède plus de 14 atomes de carbone.

20 20. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'acide gras peut être saturé ou contenir une ou plusieurs doubles liaisons.

21. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'acide gras est choisi parmi les acides palmitique, stéarique, arachidique, béhénique, lignocérique, palmitoléique, oléique, linoléique, linolénique, notamment sous ses formes  $\alpha$  ou  $\gamma$  et l'acide arachidonique.

22. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'acide gras est l'acide linoléique ou l'acide stéarique.

23. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite composition comprend au moins le monoester en position 3 ou 6 de glucose de l'acide linoléique.

24. Utilisation selon la revendication 23, caractérisée en ce qu'il s'agit de

l'ester en position 6 de l' $\alpha$ D- ou de  $\beta$ D- glucose d'acide linoléique.

25. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 23 ou 24, caractérisée en ce que ledit ester est mis en œuvre sous la forme d'un mélange avec au moins un ester de glucose d'un autre acide gras.

5 26. Utilisation selon la revendication 25, caractérisée en ce que l'autre acide gras est l'acide stéarique et/ou l'acide oléique.

27. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 25 ou 26, caractérisée en ce que la proportion en poids d'ester d'acide linoléique et de glucose par rapport au poids total dudit mélange est de 40 à 90 %, notamment est supérieure ou égale à 50 %, en particulier supérieure ou égale à 60 %, plus particulièrement inférieure ou égale à 80 %,  
10 notamment inférieure à 75 % et en particulier varie de 68 à 72 %.

28. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 25, 26 ou 27, caractérisée en ce que ledit mélange comprend au moins un ester d'acide stéarique et de glucose en une proportion en poids par rapport au poids total dudit mélange de 0,1 % à  
15 7 %, notamment supérieure ou égale à 0,5 %, en particulier supérieure ou égale à 1 %, notamment inférieure ou égale à 5 %, et en particulier en une proportion variant de 2 à 4 % en poids.

29. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 25 à 28, caractérisée en ce que ledit mélange comprend au moins un ester d'acide oléique et de glucose en une  
20 proportion en poids par rapport au poids total dudit mélange de 5 à 20 %, notamment supérieure ou égale à 8 %, en particulier supérieure ou égale à 10 %, plus particulièrement supérieure ou égale à 12 %, et en particulier inférieure ou égale à 17 % et notamment en une proportion variant de 14 à 15 % en poids.

30. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 25 à 29, caractérisée en ce que ledit mélange comprend au moins un ester d'acide palmitique et de glucose en  
25 une proportion en poids par rapport au poids total dudit mélange de 2 à 20 %, notamment supérieure ou égale à 5 %, en particulier supérieure ou égale à 7 %, et notamment inférieure ou égale à 15 % et en particulier en une proportion variant de 9 à 12 % en poids.

30 31. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 25 à 30, caractérisée en ce que ledit mélange comprend au moins un ester d'acide gras et de glucose, ledit acide étant choisi parmi les acides laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique,

myristoléique, palmitoléique et linoléique, en une proportion en poids par rapport au poids total dudit mélange inférieure ou égale à 10 %, notamment variant de 0,1 à 4 %, et en particulier de 0,15 à 2 %.

5 32. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 25 à 31, caractérisée en ce que lesdits esters sont des monoesters.

33. Utilisation selon la revendication 32, caractérisée en ce que ledit mélange comprend en outre au moins un diester de glucose et d'un acide gras ou de deux acides gras différents choisis parmi les acides linoléique, oléique, palmitique, stéarique, laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique et  
10 linoléique, en une proportion en poids par rapport au poids total dudit mélange inférieure ou égale à 10 %, notamment de 0,1 à 4 %, et en particulier de 0,15 à 2 %.

34. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 25 à 33, caractérisé en ce que ledit mélange comprend :

- de 40 à 80 % en poids, de préférence 60 à 75 % en poids, préférentiellement  
15 68-72 % en poids, de monoester de glucose et d'acide linoléique,
- de 10 à 20 % en poids, de préférence 12 à 17 % en poids, préférentiellement 14-15 % en poids, de monoester de glucose et d'acide oléique,
- de 5 à 20 % en poids, de préférence 7 à 15 % en poids, préférentiellement 9-12 % en poids, de monoester de glucose et d'acide palmitique,
- 20 - de 0,5 à 7 % en poids, de préférence 1 à 5 % en poids, préférentiellement 2-4 % en poids, de monoester de glucose et d'acide stéarique,
- de 0 à 10 % en poids, notamment 0,10-4 % en poids, voire 0,15-2 % en poids, d'un ou plusieurs monoesters de glucose et d'acide laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique et/ou linoléique,
- 25 - de 0 à 10 % en poids, notamment 0,10-4 % en poids, voire 0,15-2 % en poids, de diesters de glucose et d'un ou plusieurs acides choisis parmi les acides laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique, linoléique, oléique, palmitique, stéarique et/ou linoléique.

30 35. Utilisation selon la revendication 34, caractérisée en ce que ledit mélange comprend :

- de 40 à 80 % en poids, de préférence 60 à 75 % en poids, préférentiellement 68-72 % en poids, d'ester de glucose et d'acide linoléique dont principalement le 6-O-

octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose, le 1-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose, le 2-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose et/ou le 3-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose,

5 - de 10 à 20 % en poids, de préférence 12 à 17 % en poids, préférentiellement 14-15 % en poids, d'ester de glucose et d'acide oléique, dont principalement le 6-O-octadéca-9-énoyl-D-glucopyranose, le 3-O-octadéca-9-énoyl-D-glucopyranose, le 1-O-octadéca-9-énoyl-D-glucopyranose et/ou le 2-O-octadéca-9-énoyl-D-glucopyranose,

10 - de 5 à 20 % en poids, de préférence 7 à 15 % en poids, préférentiellement 9-12 % en poids, d'ester de glucose et d'acide palmitique, dont principalement le 6-O-hexadécanoyl-D-glucopyranose, le 3-O-hexadécanoyl-D-glucopyranose, le 1-O-hexadécanoyl-D-glucopyranose et/ou le 2-O-hexadécanoyl-D-glucopyranose,

15 - de 0,5 à 7 % en poids, de préférence 1 à 5 % en poids, préférentiellement 2-4 % en poids, d'ester de glucose et d'acide stéarique dont principalement le 6-O-octadécanoyl-D-glucopyranose, le 3-O-octadécanoyl-D-glucopyranose, le 1-O-octadécanoyl-D-glucopyranose et/ou le 2-O-octadécanoyl-D-glucopyranose,

- de 0 à 10 % en poids, notamment 0,10-4 % en poids, voire 0,15-2 % en poids, d'un ou plusieurs esters de glucose et d'acide laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique et/ou linoléique,

20 - de 0 à 10 % en poids, notamment 0,10-4 % en poids, voire 0,15-2 % en poids, de diesters de glucose et d'un ou plusieurs acides choisis parmi les acides laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique, linoléique, oléique, palmitique, stéarique et/ou linoléique.

25 36. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 25 à 35, caractérisée en ce que ledit mélange est susceptible d'être obtenu par estérification du D-glucose par de la vitamine F.

37. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite composition comprend en outre une quantité efficace d'au moins un autre agent actif.

30 38. Utilisation selon la revendication 37, caractérisée en ce que ledit agent est choisi parmi les agents hydratants, les agents stimulant la prolifération des kératinocytes, les agents stimulant la différenciation des kératinocytes, les agents anti-inflammatoires, les agents apaisants, les agents antibactériens, les antagonistes du calcium, les capteurs de

radicaux libres et les filtres actifs dans l'UV-A et/ou l'UV-B.

39. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 38, caractérisée en ce que ladite composition contient ledit ester ou amide de sucre d'acide gras dans des proportions variant de 0,001 à 30 % en poids, et en particulier de 0,01 à 15 % en poids, notamment de 0,1 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

40. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition est appliquée par voie topique.

41. Procédé de traitement cosmétique de la peau, caractérisé en ce que l'on applique au niveau de la zone à traiter au moins une composition telle que définie en revendication 1 à 40.



reçue le 04/11/02



# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235 02

### DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260805

Vos références pour ce dossier (facultatif)		S.863/BR35642/CR/CG/sb	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 12827	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation d'au moins une amide ou un ester de sucre d'acide gras pour prévenir et/ou traiter les peaux sèches oligoséborrhéiques.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> L'OREAL 6 rue Bertrand Sincholle 92585 Clichy Cedex			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		RUBINSTENN	
Prénoms		Gilles	
Adresse	Rue	295 rue Saint-Jacques	
	Code postal et ville	75005	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Le 4 novembre 2002 Pascale LE COUPANEC N° 98 - 0402			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

This Page Blank (uspto)

PCT Application

**IB0304517**



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**